

⑤

Int. Cl. 2

A 61 M 37/00

⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

②

DE 27 56 460 A 1

⑪

# Offenlegungsschrift 27 56 460

⑫

Aktenzeichen: P 27 56 460.9

⑬

Anmeldetag: 17. 12. 77

⑭

Offenlegungstag: 21. 6. 79

⑯

Unionspriorität:

⑰ ⑱ ⑲

—

⑤A

Bezeichnung: Verfahren zur lokal begrenzten Applikation von Therapeutika durch die Oberfläche von lebenden Körpern oder Körperorganen

⑦

Anmelder: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., 8000 München

⑦Z

Erfinder: Mauser, Rudolf, 7000 Stuttgart; Chmiel, Horst, Prof. Dr., 7250 Leonberg

DE 27 56 460 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

NACHGEREICHT

1. Einrichtung zur lokal begrenzten Applikation von  
Therapeutika durch die Oberfläche von lebenden  
Körpern oder Körper-Organen,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß zur Applikation ein üblicher Ultraschallschwinger  
verwendet ist, der aber mittels Zwischenschaltung  
eines Koppelmediums, das das zu applizierende Thera-  
peutikum enthält, auf den zu behandelnden Körper  
aufsetzbar ist und der seine Schallenergie dem zu be-  
handelnden Körper oder Körper-Organ pulspaketweise  
zuführt.

2. Einrichtung nach Patentanspruch 1,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß die Arbeitsfrequenz des Ultraschallschwingers  
im Bereich von etwa 750 bis 850 kHz liegt.

3. Einrichtung nach Patentanspruch 1 und 2,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß der Einrichtung Schalteinrichtungen zugeordnet  
sind, die es ermöglichen, sowohl die Pulspaketbreite  
als auch die Pulspaketfolge entsprechend dem jeweils  
zu behandelnden Körper einzustellen.

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der  
angewandten Forschung e.V., Sitz München  
Leonrodstr. 54  
8000 München 19

2756460

Einrichtung zur lokal begrenzten Applikation von Thera-  
peutika durch die Oberfläche von lebenden Körpern oder  
Körperorganen

---

Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur lokalbegrenzten Applikation von Therapeutika durch die Oberfläche von lebenden Körpern oder Körperorganen.

Im medizinischen Bereich ist für die erfolgreiche Behandlung eine optimale Dosierung von Wirkstoffen von entscheidender Bedeutung.

Für fast alle Pharmaka gibt es eine therapeutisch wirksame Mindestkonzentration und eine toxisch wirkende Maximalkonzentration. Erstere sollte, um den Effekt sicherzustellen, nicht unter- und letztere darf nicht überschritten werden.

Wird bei Verabreichung eines Medikamentes die Dosis zu niedrig oder die Applikationszeit zu kurz gewählt, bleibt der Erfolg aus; wird überdosiert, besteht die Gefahr von unerwünschten Nebenreaktionen.

Speziell bei Langzeittherapien ist eine optimale Dosierung mit den konventionellen Applikationsverfahren besonders schwierig. Desweiteren haftet Verfahren konventioneller Art der Nachteil an, daß entweder die Oberfläche des zu therapierenden Körpers beschädigt wird, wenn es darauf ankommt, zu tiefer gelegenen Stellen vorzudringen, oder daß bei nichtbeschädigter Oberfläche eine gezielte Eindringtiefe nicht erreichbar ist.

Eines der Hauptprobleme der gegenwärtigen Pharmaforschung besteht daher darin, daß Pharmakologen und Mediziner nicht über geeignete Hilfsmittel zur lokal begrenzten Applikation

- von Therapeutica verfügen, welche vorwiegend nur auf das Zielorgan einwirken. Eine systematische Invasion des gesamten Blutkreislaufsystems mit Pharmaka, wie sie bei vielen Therapieformen unfreiwillig auftritt, birgt
- die Gefahr der Überdosierung, einer ungünstigen Pharmakokinetik, nichterwünschter Nebenwirkungen in spezifischen Gewebs- und Zellverbänden sowie nichtausreichend hoher Konzentration des Wirkstoffes am Erfolgsorgan. Selbst bei Pharmaka mit herkömmlicher Depotwirkung treten diese Erscheinungen auf. Versuche wie etwa in der Krebsforschung, geeignete Cytostatica mit tumortropen Antikörpern zu koppeln, scheiterten bisher. Somit besteht eine echte Notwendigkeit für die Schaffung einer adäquaten Methodik zur gezielten, lokal begrenzten Pharmakotherapie. Dies
  - hätte weitreichende Auswirkungen auf ein breiteres Spektrum medizinischer Problemstellungen wie die Tumorthherapie, Ovulationshemmung, Hormontherapie, z.B. die systemische Corticoidtherapie, um nur einige zu nennen. Gemäß der Erfindung wird nun zur Applikation eines Therapeutikums ein üblicher Ultraschallschwinger verwendet, der jedoch mittels Zwischenschaltung eines Koppelmediums (Ölige Emulsion, die das zu applizierende Therapeutikum enthält) auf den zu behandelnden Körper aufsetzbar ist und der seine Schallenergie dem zu behandelnden Körper pulspaketweise
  - zuführt.
- Es ist zwar bekannt, lebende Körper mit Ultraschalleinrichtungen zu behandeln. Dabei erfolgt jedoch die Zuführung der Ultraschallfrequenz mit konstanter Geschwindigkeit, d.h. mit kontinuierlicher Wellenfolge. Dadurch ergibt sich
- aber der Nachteil, daß bei Auftreffen der Schallwellen an der Grenzfläche (Gewebe) diese in mikro- und makroskopische Schwingungen versetzt werden, wodurch die Schallenergie reduziert wird. Wird aber gepulst appliziert, kommt es zwar ebenfalls zu diesen Schwingungen, jedoch kann hier
  - der asynchrone Ein- Ausschwingvorgang des Gewebes ausgenutzt werden, um mit dem nächsten Impulspaket die Grenz-

Flächen in einem bestimmten Bereich zu vergrößern, die sich aus  
so zur Diffusion zu bringen. Dabei sind solche Einrichtungen  
vorzuziehen, durch die die Schallintensität, eindringende  
sowie Leistungsdichte ausschließlich durch die Pulspaket-  
länge (Pulse) und die Impulsfrequenz (repetition rate)  
bestimmt werden können.

Verteilhaft liegt die Frequenz der Schallschwingungen  
zwischen 20 und 20.000 Hz.

... , ...

~~mit dem nächsten Impulspaket die Grenzflächen zu durch-~~  
dringen und die zu applizierende Substanz so zur Diffu-  
sion zu bringen. Dabei sind Schalteinrichtungen vorge-  
sehen, durch die die Applikationszeit, Eindringtiefe  
sowie Leistungsdichte ausschließlich durch die Pulspa-  
ketlänge (Burst) und die Wiederholfrequenz (Repetition  
Rate) kalibriert vorwählbar sind.

Vorteilhafterweise wird als Ultraschalleinrichtung ein  
üblicher Ultraschallschwinger verwendet, der jedoch  
mittels Zwischenschaltung eines Koppelmediums, (ölige  
Emulsion, die das zu applizierende Therapeutikum ent-  
hält) auf dem zu behandelnden Körper aufsetzbar ist.

Vorteilhaft liegt die Frequenz der Ultraschalleinrichtung  
~~im Bereich von etwa 750 - 850 kHz.~~

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden  
anhand der Ausführungsbeispiele erörtert. Es zeigen:

Figur 1 ein Blockschaltbild

Figur 2 den Signalverlauf in den einzelnen Stufen der  
erfindungsgemäßen Vorrichtung

Figur 3 einen Piezowandler

Gemäß Fig. 1 erzeugt ein Oszillator A eine Sinusfrequenz  
von z.B. 800 kHz, die über einen getastet betriebenen  
Breitbandverstärker BCD, dessen On-Off-Zeit in  $\mu$ sec. (msec)

— über eine Schalteinrichtung kalibriert einstellbar ist;

über eine Leistungsstufe E, F wird dann die Ultraschall-  
frequenz dem Schallwandler G zugeführt. Abhängig von der  
verwendeten Wellenlänge in Verbindung mit der gepulsten  
Abstrahlung kann die Applikationszeit der Oberflächenbe-  
schaffenheit der Applikationsstelle zeitlich angepaßt

— werden. Sowohl die Eindringtiefe als auch die Leistungs-  
dichte können damit ohne Erhöhung der Amplitude repro-  
duzierbar dosiert werden; daher ist eine exakte An-  
passung an die jeweiligen zur Beschallung kommenden Or-  
gane bzw. Gewebeschichten und deren unterschiedliche

- 4 -

6

Dichte möglich.

Die Fig. 2 zeigt den Signalverlauf in den einzelnen Stufen A bis F. Dabei kann in Stufe B ein Pulspaket P z.B. aus 5 bis 30 Schwingungen bestehen und der Zwischenraum zwischen zwei Pulspaketen in der Größenordnung von einem bis etwa zehn Pulspaketen liegen. Bei dem in Fig. 3 gezeigten Ultraschallwandler ist M die Dämpfungsmasse und P der Piezowandler mit einem Raum zur Aufnahme des Koppelmediums mit dem zu beschallenden Körper.

Ultraschallwellen bewegen sich im Körpergewebe in Form von Longitudinalwellen und gehören somit zur Gruppe der elastischen Wellen; sie werden im biologischen Gewebe absorbiert und in Wärme umgesetzt. Bei der hier zur Anwendung kommenden Intensität und Frequenz besteht der physikalische Elementarvorgang der Absorption darin, daß es zu einer inneren Reibung der viskosen Körperflüssigkeiten und des Gewebes kommt.

Im Bereich des Schallfeldes treten hohe Wechseldrucke von mehreren bar und Beschleunigungen bis zu einigen 1000 g auf. Die Teilchenverschiebung ist jedoch gering. Dies bedeutet, daß bereits bei minimalen Dichteunterschieden im Stoffaufbau eine starke Relativbewegung stattfindet. Die dadurch im Gewebe freigesetzte Wärme führt hauptsächlich zu einer Weitstellung der Kapillargefäße und somit zu einem beträchtlichen Ansteigen der Durchblutung im Diffusionsbereich.

Der dabei dem Schall entgegengestzte Widerstand resultiert aus dem Produkt der Schallgeschwindigkeit im durchdringenden Medium und dessen Dichte. Diese akustische Impedanz ist für den Reflexionsfaktor der Schallwellen und somit für die applizierte Leistung von Bedeutung. Ultraschallschwingungen, wie sie für die Applikation im Gewebe benötigt werden, entstehen dadurch, daß man eine hochfrequente Sinusspannung niedriger Impedanz auf einen

- 5 - 7

piezoelektrischen Kristall schaltet. Je nach Konfiguration und Polarisation ändert sich dabei im Sinusrhythmus seine physikalische Dimension und wandelt die Hf-Energie mit einem Wirkungsgrad von ca. 60% in Ultraschallwellen gleicher Frequenz um. Die dabei abgestrahlte Leistungsdichte errechnet sich aus:

$$J = \bar{E} \cdot c = \frac{1}{2} \cdot p \cdot c_L \cdot U^2 = \frac{1}{2} \cdot W \cdot U^2 \text{ Watt m}^{-2}$$

Hierin bedeutet

$$\bar{E} = \frac{1}{2} \cdot p \cdot U^2 \quad \text{Schwingungsenergie je Volumeneinheit}$$

$$\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-2}$$

$$c_L \quad \text{Schallgeschwindigkeit der Longitudinalwellen m} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$p \quad \text{Dichte kg} \cdot \text{m}^{-3}$$

$$U = .A \quad \text{maximale Teilchengeschwindigkeit}$$

$$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$W = p \cdot c \quad \text{Schallwellenwiderstand kg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$$

Bei angestellten Versuchen lag die \*Leistungsdichte im Mittel bei 0.60 W/cm<sup>2</sup>. Sonardiffusionsversuche an den Ovarien von Hasen mit den radioaktiv markierten Steroiden H<sup>3</sup>-Esteron (85 Ci/mmol) und 1,2 H<sup>3</sup> Androstendian (50 Ci/mmol) ergaben im Blut eine Rückresorption von H<sup>3</sup>-Esteron zwischen 59% und 81 %.

Gegenüber den bekannten Verfahren, bei denen die Ultraschallfrequenz mit gleichbleibender Geschwindigkeit abgestrahlt wird, hat das mit Pulspaketen arbeitende erfindungsgemäße Verfahren den Vorteil einer mindestens um 33% kürzeren Applikationszeit.

\* abgestrahlte

- 6 -

309825/0422

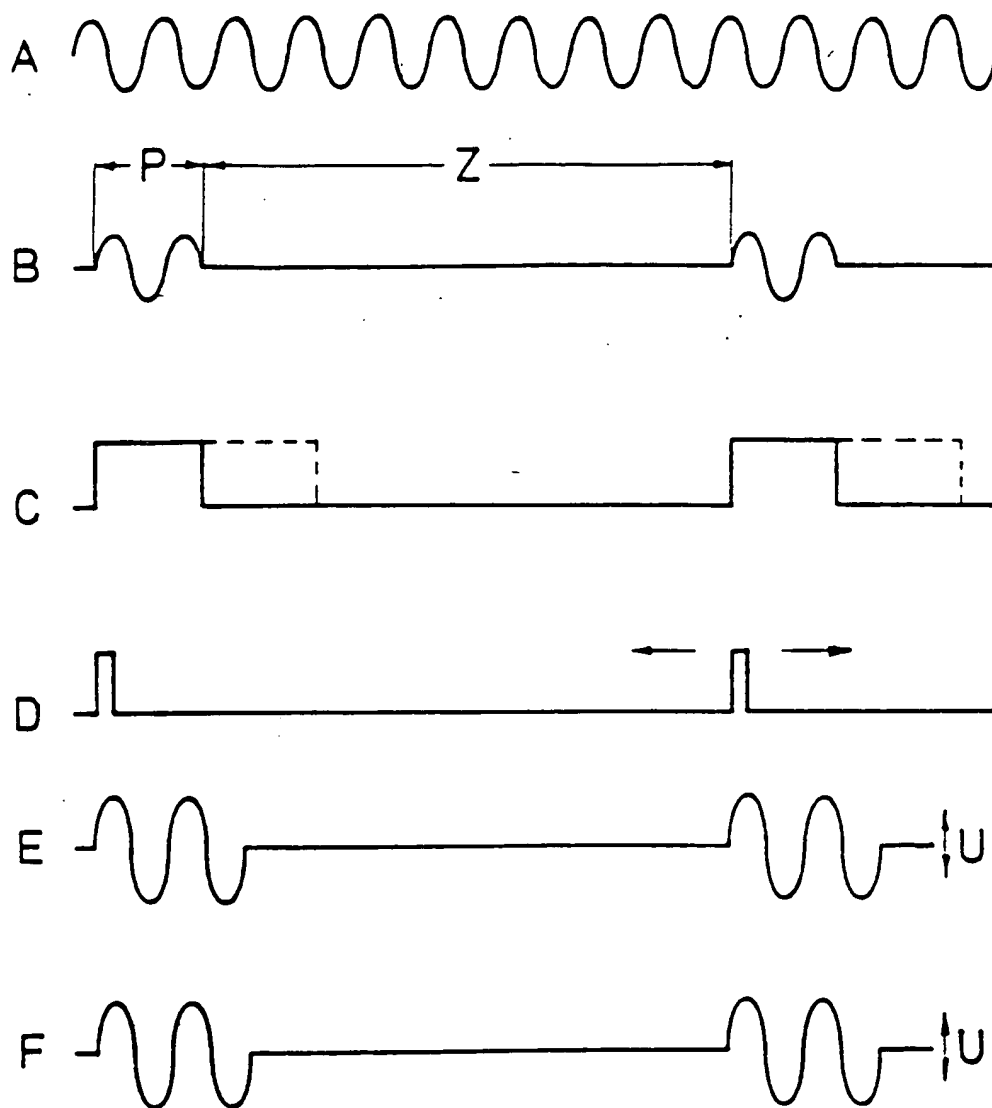


- 8 - 8

Fig. 1    A Oszillator, 800 kHz  
          B Gate  
          C Impulsbegrenzung  
            (Burstlänge  $\mu$  s - m s)  
          D Taktgeber  
          E Vorverstärker  
          F Leistungsverstärker  
          G Schallwandler

Fig. 2    Ausgangssignale der elektronischen Einheiten  
          gemäß Fig. 1;  
          A Oszillatorschwingung  
          B Ultraschallsignal in der gewünschten Form  
            als Impulsfolge:  
            P Impulspaketlänge, Z periodischer zeit-  
            licher Abstand  
          C Burstlänge  $\mu$ s - ms  
          D Takt-Signal  
          E, F verstärktes Signal B

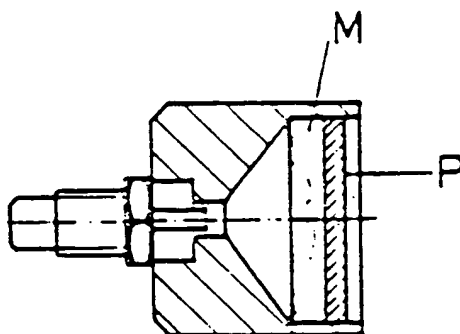
- 9 -



Figur 2

909825/0422

- 10 -



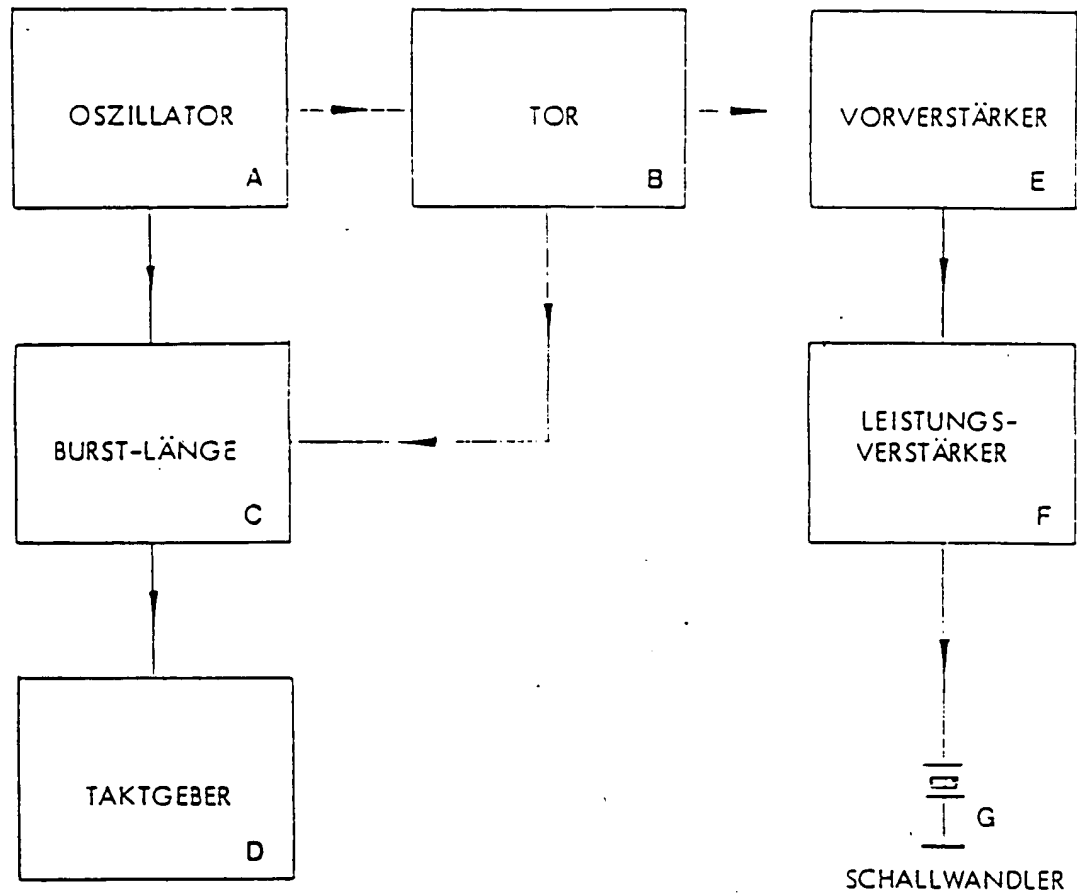
Figur 3

Nummer: 27 56 460  
Int. Cl.2: A 61 M 37/00  
Anmeldetag: 17. Dezember 1977  
Offenlegungstag: 21. Juni 1979

2756460

NACHGEREICHT

- 11 -



Figur 1

309825/0422